

Kathrin Strunz  
Dr. med.

**Untersuchung der Proliferation von primären Mammakarzinomen durch immunhistochemische Darstellung von Ki67 und Proliferating cell nuclear antigen; Korrelation mit der Expression von Transforming growth factor- $\alpha$  und dem Östrogenrezeptor sowie Hormonspiegeln im Blut**

Geboren am 21.02.1976 in Dortmund  
Reifeprüfung am 01.06.1995 in Bochum  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 95/96 bis SS 02  
Physikum am 11.09.1997 an der Universität Greifswald  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal (Bern, Paris)  
Staatsexamen am 02.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Wacker

Die hohe Inzidenz und Mortalitätsrate des Mammakarzinoms erfordern die Erarbeitung neuer biologischer Marker für die Beurteilung der Dignität und des klinischen Verhaltens der Tumoren. Ziel dieser Untersuchung war es, immunhistochemisch nachweisbare Parameter aus Zellzyklus und Signaltransduktionswegen mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren und klinischen Daten zu korrelieren, um neue Zusammenhänge für das Verständnis der Wachstumsregulation von Brusttumoren zu erhalten.

An 71 Tumorgeweben und 22 Kontrollgeweben wurden immunhistochemisch die Proliferationsmarker Ki67 und Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA), der Wachstumsfaktor Transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), der Östrogenrezeptor (ER) sowie aus dem IGF-Signalweg die Moleküle Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) und Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) dargestellt. Die untersuchten Tumoren setzten sich aus 59 duktal-invasiven Karzinomen, sieben lobulär-invasiven Karzinomen, zwei mischdifferenzierten (duktal- und lobulär-invasiven) Karzinomen, einem tubulär differenzierten Karzinom sowie einem tubulolobulär differenzierten Karzinom zusammen. Bei drei Tumoren wurde eine hohe Differenzierung (G1), bei 36 Tumoren eine mittelgradige Differenzierung (G2), bei einem Tumor eine mittelgradig bis schlechte Differenzierung (G2-3) und bei 31 Tumoren eine niedrige Differenzierung (G3) nachgewiesen. Außerdem lagen die Serumkonzentrationen der Hormone Dehydroepiandrosteron (DHEA), DHEA-S, Östrogen und Progesteron, sowie der Lymphknotenstatus der Patientinnen vor.

Die Proliferationsaktivität der Kontrollgewebe war gering, es zeigten sich nur vereinzelt Ki67- und PCNA-positive Kerne. Eine TGF- $\alpha$ -Expression trat bis auf zwei Ausnahmen nicht auf. Alle Kontrollgewebe bis auf sechs Gewebeproben waren ER- $\alpha$ -positiv. Das dem Tumor benachbarte Gewebe wies gegenüber dem Kontrollgewebe keine erhöhte Proliferationsaktivität auf. In Tumoren ließ sich sowohl in soliden Anteilen als auch in kleinen Zellgruppen eine erhöhte Proliferationsrate feststellen. G3-Tumoren zeigten eine signifikant gesteigerte Proliferationsaktivität verglichen mit G1-2-Tumoren. Hervorzuheben ist, daß das Verhältnis der Proliferationsindices von Ki67 zu PCNA in allen Teilen eines Tumors konstant war ( $Ki67/PCNA > 1$ ). Die Korrelation des Proliferationsindex mit der ER-Expression zeigte einen Trend dahingehend, daß Tumoren mit hoher Proliferationsrate weniger ER und umgekehrt Tumoren mit geringer Proliferationsrate mehr ER exprimierten. Der Vergleich von Proliferationsaktivität und TGF- $\alpha$ -Expression ergab keinen Zusammenhang. Dagegen konnte eine hochsignifikante negative Korrelation des

Proliferationsindex mit der IGF-IR-Expression in soliden Tumoranteilen nachgewiesen werden. In den übrigen Gewebstypen korrelierte die IGF-IR-Expression nicht mit der Proliferationsrate. Die IRS-1-Expression zeigte in keinem der Tumoranteile einen Zusammenhang mit dem Proliferationsindex.

Die Untersuchung von Proliferationsaktivität und Hormonserumkonzentrationen zeigte allein für den Vergleich der DHEA-Konzentration mit soliden Tumoranteilen eine positive Korrelation. Der Lymphknotenbefall stand ebenfalls in keiner statistisch signifikanten Beziehung zur Proliferationsrate der Tumoren.

Die in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu: Alle histochemisch dargestellten Parameter wiesen eine starke Heterogenität in der Expression innerhalb der Karzinome auf, die deutlichsten Veränderungen zeigten sich jeweils in den soliden Anteilen.

Ki67 und PCNA stellen äquivalente Marker zur Beurteilung der Proliferationsaktivität von Mammakarzinomen dar. Die erhöhte Proliferationsrate von Brusttumoren gegenüber Kontrollgeweben bzw. von G3-Tumoren gegenüber G1-2-Tumoren steht im Einklang mit Angaben in der Literatur. Ein weiterer wichtiger Befund ist, daß die zunehmende Entdifferenzierung von Mammakarzinomen mit einer verminderten Expression der untersuchten Komponenten des IGF-Signalweges (IGF-IR und IRS-1) sowie des ER einhergeht. Die Expression von IGF-IR und IRS-1 spielt somit für die mit einem höheren Grading assoziierte gesteigerte Proliferationsrate von Brusttumoren eine untergeordnete Rolle. Ähnliches gilt für den Wachstumsfaktor TGF- $\alpha$ , dessen Expression keine Korrelation mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren zeigte. In fortgeschrittenen Tumoren müssen ursächlich andere Defekte in der Regulation des Zellzyklus wirksam sein.

Die positive Korrelation der Proliferationsaktivität der Mammakarzinome mit einem hohen DHEA-Plasmaspiegel spricht für einen wachstumsfördernden, also tumorpromovierenden Effekt von DHEA. Die Metastasierung von Mammakarzinomen in die regionären Lymphknoten ist ein komplexer Prozeß, der zahlreiche Mechanismen einschließt, und deshalb keinen direkten Rückschluß von der Proliferationsrate des Tumors auf den Befall der axillären Lymphknoten zuläßt.

Der immunhistochemische Nachweis von Proteinen des Zellzyklus und des IGF-Signalweges leistet als einfaches und zuverlässiges Verfahren einen wichtigen Beitrag für eine bessere Klassifizierung des Differenzierungsgrades von Mammakarzinomen.